

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

LARA JORGE LIMA

A GENÉTICA COMPORTAMENTAL DO TRANSTORNO BIPOLAR

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento é pra minha irmã, que guia todos os meus passos e ilumina meu caminho me dando a segurança que eu preciso pra dar continuidade nesses momentos de transição. Brigada, não sou nada sem você. Ao meu pai, que é minha referência em todos os aspectos dessa vida, obrigada por me ensinar com tanta firmeza sobre minha capacidade de fazer as coisas acontecerem e por acreditar tanto em mim, você é minha maior inspiração. À minha mãe, por todas as vezes que precisei do seu colo e você se dispôs a estar ali, seu carinho, amor e reconhecimento são coisas incomparáveis e insubstituíveis na minha vida, espero que você nunca se esqueça.

Às minhas amigas Luiza, Milena e Sarah que fizeram cada segundo e perrengue dessa jornada valerem a pena, fora os momentos de desespero, eu sou muito grata e feliz pelo caminho que a Biomedicina têm me proporcionado, mas sem dúvidas a melhor parte disso tudo foi o nosso encontro de almas e a construção dessa amizade que quero levar pra vida toda, brigada pela força, pelo apoio e por todo o carinho, amo vocês demais. Um agradecimento especial ao Marcelo Berçot e Hugo Bittar, os dois únicos homens (fora meu pai) que poderiam ser citados nesse trabalho, vocês me deram a motivação que eu precisei em muitos momentos e acreditaram em mim como ninguém, têm sido um prazer compartilhar meu caminho com vocês, obrigada por toda a troca que minha relação com cada um de vocês me proporciona, meus amigos/professores/inspirações.

A todos os meus professores, por toda a dedicação depositada diariamente nessa profissão. Apesar de terem me atolado de afazeres e proporcionado muitos momentos de desespero nos últimos anos, reconheço a oportunidade maravilhosa que foi estar perto de cada um de vocês, especialmente daqueles que marcaram essa trajetória de alguma forma. Agora que acabou posso finalmente dizer que não fica nenhum rancor, só amor, gratidão e muita saudade.

Por último, mas não menos importante, a mim, que fiz tudo isso acontecer no meio de um ano extremamente caótico e cheio de acontecimentos inesperados, a gente nunca acha que vai dar conta, mas de última hora, tudo acaba se desenrolando do melhor jeito.

A genética comportamental do transtorno bipolar

Lara Jorge Lima¹
Fernanda Costa Vinhaes de Lima²

Resumo

O transtorno bipolar é uma desordem poligênica multifatorial que acomete cerca de 1% da população mundial. É caracterizado principalmente por variações bruscas de humor e, nesse contexto, existem diversas variáveis que determinam os subtipos da doença. Diante disso, esse trabalho teve como objetivo relacionar os genes e seus respectivos mecanismos e polimorfismos ao desenvolvimento e tratamento da doença. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa com uma temporalidade de estudos no período de 2010-2020, provenientes das bases bibliográficas Scielo, Pubmed, Google acadêmico e EBSCOhost, contando com as palavras-chave transtorno bipolar, herança multifatorial, polimorfismo, CACNA1C, ANK3, ODZ4, COMT. Concluiu-se que os genes citados no estudo são os mais relevantes até o presente momento, e ressalta-se a importância dos avanços tecnológicos nos estudos moleculares e o impacto positivo que os mesmos são capazes de gerar no conhecimento acerca do transtorno, favorecendo a conduta perante ao diagnóstico, tratamento e até mesmo prevenção da doença.

Palavras-chave: Herança Multifatorial. Polimorfismo. CACNA1C. ANK3. ODZ4. COMT.

Abstract

Bipolar disorder is a multifactorial polygenic disorder that affects about 1% of the world population. It is mainly characterized by sudden mood swings and, in this context, there are several variables that determine the subtypes of the disease. This work aimed to relate the genes and their respective mechanisms and polymorphisms to the development and treatment of the disease. It is a narrative bibliographic review with a temporality of studies in the period 2010-2020, from the bibliographic bases Scielo, Pubmed, Google academic and EBSCOhost, with the keywords bipolar disorder, multifactorial inheritance, polymorphism, CACNA1C, ANK3, ODZ4 and COMT. It was concluded that the genes cited in the study are the most relevant to date, and the importance of technological advances in molecular studies and the positive impact that they are capable of cause in the knowledge about the disorder is emphasized, favoring the conduct regarding the diagnosis, treatment and even prevention of the disease.

Key words: Multifactorial inheritance. Polymorphism. CACNA1C. ANK3. ODZ4. COMT.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Doutora em Patologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença que sofre grande influência de fatores genéticos os quais possuem suas expressões alteradas por interferência de fatores ambientais. A doença é caracterizada por graves variações de humor e episódios depressivos, os quais são intercalados por períodos de remissão, além de apresentar sintomas físicos, cognitivos e comportamentais. O transtorno pode ser dividido em dois principais tipos: o Tipo I, no qual a elevação do humor é de considerável gravidade e persistência (mania) e o Tipo II, em que essa elevação é moderada (hipomania) (BOSAPO; BORGES; JURUENA, 2017).

No estado maníaco, que possui uma semana como mínimo de duração, a pessoa apresenta estado de muita euforia, atividade motora aumentada, irritabilidade, podendo ocorrer até episódios psicóticos. Já a hipomania, que apresenta um menor reflexo negativo no paciente, é caracterizada por mudanças comportamentais, de humor e funcionais mais moderadas, entretanto pode provocar a mania (MENEZES, 2018).

É uma patologia considerada crônica e sem cura, além de apresentar grande relação com o estresse no que diz respeito ao curso da doença, devido a esses fatores, está altamente associada a disfunções familiares, sociais e ocupacionais. A doença afeta igualmente homens e mulheres ao redor do mundo e seus sintomas podem aparecer em qualquer momento da vida, sendo mais frequente no início da segunda e meio da terceira década devido a estresses sociais e processos transitórios que comumente ocorrem nesses períodos da vida (CARNEIRO, 2015).

Há também a descrição de um período conhecido como ciclotímico, no qual ocorre a alternância entre momentos de hipomania e depressão, por pelo menos dois anos. Quando o quadro do paciente está estável e há a remissão dos sintomas, denomina-se como eutímia. No que diz respeito a alteração de humor, são observadas consequências tanto nas funções executivas, como nas verbais, além da interferência no processo de aprendizagem, no processamento de informações e na preservação da atenção (MENEZES, 2018).

No que diz respeito à etiologia da doença, as informações ainda são muito inconclusivas, levando em conta que os pesquisadores não conseguem afirmar o que causa o transtorno, entretanto, dizem que não ocorre por um único fator, e sim uma combinação de fatores que leva ao desenvolvimento da doença. A genética, por exemplo, certamente influencia na probabilidade de alguém desenvolver o transtorno, porém não se pode afirmar que sozinha possibilita a condição, visto que existem estudos com gêmeos monozigóticos dos quais um possui o transtorno e o outro não, portanto, atualmente a ciência defende a existência da vulnerabilidade genética de se adquirir o transtorno e, associada a fatores sociais e ambientais

que funcionam como gatilhos, há a manifestação e o desenvolvimento do transtorno bipolar (ALVAREZ, 2010).

O transtorno bipolar relacionado a razões ambientais, foi descrito em situações de desemprego, baixa renda e qualidade de vida desfavorável, já outros fatores como demográficos, complicações no nascimento ou gestação e antecedentes pessoais, não mostram relação com o surgimento do TB. Foi descrito também, que nos três primeiros meses pós-parto mulheres também apresentam maior risco de desenvolver a doença (CARNEIRO, 2015).

Uma alternativa usada para identificar os genes relacionados ao transtorno bipolar é o estudo do linkage, que diz respeito a genes localizados muito próximos em um mesmo cromossomo e esses costumam ser herdados juntos, com isso, quando uma determinada combinação de alelos é frequentemente observada em membros de uma mesma família, possibilita ao pesquisador acreditar que o gene relacionado à respectiva doença está perto daquele marcador (RIBEIRO, 2014).

O curso do transtorno bipolar é variável, mas, no geral, o risco de recorrência aumenta com o número de episódios anteriores, que, além disso, também estão associados com o aumento da duração e gravidade dos episódios subsequentes e a um maior risco de demência a longo prazo (YATHAM et al., 2018).

Ao se falar de diagnóstico, apesar do transtorno bipolar ter seus parâmetros específicos, há uma grande diversidade de características clínicas que podem ser apresentadas pelos pacientes, como exemplo temos a intensidade, a evolução relacionada a cada indivíduo e o fato de alguns apresentarem sintomas de depressão enquanto outros relatam a maior presença do humor hiperativo e agressivo. Devido ao fato desses e outros sintomas também serem compartilhados por outros transtornos psiquiátricos, a doença se enquadra, atualmente, em um grupo de transtornos mentais conhecidos como transtornos do espectro bipolar (MENEZES, 2018).

Para melhorar a precisão do diagnóstico, é preciso seguir rigorosamente os critérios diagnósticos. É de extrema importância ter um relato completo da história psiquiátrica do paciente, inclusive de seus parentes de primeiro grau, com a atenção sempre voltada a qualquer período suspeito de extrema atividade, irritabilidade, ou quaisquer outras mudanças no comportamento. Informações adicionais de amigos ou familiares também devem ser incluídas sempre que possível. O monitoramento contínuo de sintomas, como gráficos de humor, também pode ajudar a detectar a bipolaridade, que pode se tornar aparente somente no decorrer de um determinado tempo (YATHAM et al., 2018).

Estudos mostram que determinadas doenças apresentam maior proporção em pessoas com transtorno bipolar, como exemplo, podemos citar a síndrome metabólica, problemas na tireoide, câncer e doenças cardiovasculares. Os efeitos colaterais dos medicamentos usados no tratamento de TB também estão relacionados com a alta taxa de mortalidade (MENEZES, 2018).

O tratamento do transtorno deve incluir, além dos medicamentos prescritos por um psiquiatra, um acompanhamento psicológico realizado por um especialista, pois permite que o paciente passe a reconhecer as características que antecedem as crises e desenvolver maneiras de lidar com as mesmas da melhor forma possível (RIBEIRO, 2014).

Há a necessidade de reduzir o intervalo de tempo existente entre o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas do transtorno e o início do tratamento, principalmente se considerarmos que alguns dos tratamentos hoje disponíveis, são neuroprotetores. O avanço constante da farmacodinâmica induz cada vez mais a esperança de tratamentos nos quais exista uma diminuição considerável dos efeitos colaterais e dosagens medicamentosas (CARNEIRO, 2015).

Dado que indivíduos com transtorno bipolar podem ter histórias de abuso na infância, transtornos de personalidade e experimentar várias sequelas como vergonha ou conflitos internos devido a comportamentos vivenciados durante episódios bipolares, todos esses podem ser justamente alvos para a intervenção psicossocial de maneira muito individualizada (YATHAM et al., 2018).

O presente trabalho teve como objetivo relacionar os genes e seus respectivos mecanismos e polimorfismos ao desenvolvimento e tratamento do transtorno bipolar, além de citar pontos relevantes de sua epidemiologia.

2 METODOLOGIA

O trabalho apresentado foi desenvolvido na forma de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa que, segundo Botelho e colaboradores (2011), consiste na busca de um determinado assunto nas diversas vertentes presentes na literatura, com o objetivo de gerar um amplo conhecimento sobre a pauta em questão. No estudo, foram utilizadas bases bibliográficas como Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Pubmed (Public Medline), Google Acadêmico e EBSCOhost. Foram selecionadas no total 30 referências, sendo elas compostas por 1 livro, 27 artigos e 2 monografias no período de busca dos últimos 10 anos (2010-2020), com exceção de 2 artigos publicados em 2003 e 2006 que apresentaram informações relevantes o suficiente para

serem incluídos no presente trabalho. Além disso foram utilizados para a pesquisa, majoritariamente trabalhos na língua inglesa, entretanto também participaram diversos trabalhos em português.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Histórico do Transtorno Bipolar

Os primeiros relatos a respeito do transtorno bipolar datam da civilização greco-romana, onde muitos termos como loucura, melancolia, bruxaria, psicose e entre outros, descreveram a condição mental que hoje conhecemos como bipolaridade. Nos séculos IV e V A.C, Hipócrates descrevia a melancolia como um estado de abatimento, aversão ao alimento, insônia, inquietude e irritabilidade, além de medo e depressão constantes. O conhecido como “clínico da mania”, Aretaeus da Capadócia, foi o primeiro a sugerir uma visão que perdurou por séculos, de que a mania é o estágio final da melancolia, além disso, também foi ele quem descreveu a ciclotimia (transtorno de humor em que a pessoa vivencia momentos de depressão profunda ou euforia súbitas), suas colocações são atualmente conhecidas como o primeiro passo nosológico no caminho para o conceito atual de transtorno bipolar (ALCANTARA et al., 2003).

Os créditos do conceito moderno de transtorno bipolar, geralmente são atribuídos ao psiquiatra francês do século 19 Jean-Pierre Falret, que inicialmente denominou a desordem de “insanidade circulatória” pelos seus períodos de euforia e depressão, normalmente separados por fases isentas de sintomas. No início do século 20, época em que a psiquiatria havia feito uma distinção entre psicoses reativas (respostas a eventos externos) e psicoses endógenas (inatas), um dos pais da psiquiatria moderna, Emil Kraepelin, dividiu todas as chamadas psicoses endógenas em duas classes: demência (atualmente conhecida como esquizofrenia) e insanidade maníaco depressiva (o atual transtorno bipolar). Nessa época, existiam muitos questionamentos que afirmavam que a depressão em si e o transtorno maníaco depressivo tinham a mesma etiologia, sendo um relacionado ao decaimento da atividade neural, e o outro à hiperatividade neural, respectivamente. Em 1966 veio novamente à tona a questão do que deveria ser incluído dentro do transtorno bipolar, época em que foram realizados estudos que mostraram que, parentes dos pacientes diagnosticados com transtorno bipolar, eram mais propensos a ter desordens mentais do que os parentes daqueles com depressão, além disso, também descobriram que, apesar da bipolaridade ser comumente esperada em familiares de pacientes bipolares, era menos e igualmente esperada em parentes de pacientes depressivos e

na população saudável em geral, sugerindo novamente, que o transtorno bipolar e a depressão são condições geneticamente diferentes (SIMON, 2019).

3.2 Aspectos Epidemiológicos do Transtorno Bipolar

O transtorno bipolar afeta mais de 1% da população global. Os dados epidemiológicos a respeito do transtorno mostram que o início da desordem se dá independente de aspectos como nacionalidade, status socioeconômico e etnia, além disso, tende a ocorrer na juventude, por volta dos 20 anos de idade, apesar de já existirem relatos de casos com início precoce relacionados a pessoas com comorbidades, como a depressão. Já sobre a prevalência, referindo-se ao Tipo I, é equivalente entre homens e mulheres, entretanto, o Tipo II é mais comum em pessoas do sexo feminino. O tratamento e diagnóstico ocorrem majoritariamente no início da fase adulta, porém em pessoas com comorbidades, costumam demorar ainda mais para ocorrer, esse é um importante fator a ser discutido, visto que, quanto maior for o tempo entre os sintomas e o início do tratamento, pior é o prognóstico, além disso, esse longo período de tempo também está associado a um aumento no número de suicídios e uma maior duração dos episódios característicos da doença (VIETA et al., 2018).

Apesar de nunca terem sido encontradas diferenças relevantes entre o acometimento do transtorno bipolar entre homens e mulheres, estudos mostram que, dentro do espectro bipolar, há uma relação de 1,5 mulher para cada homem vítima de alguma doença englobada no espectro. Esse levantamento, entretanto, não é associado a fatores fisiológicos e nem genéticos, e sim aos elevados índices de violência sexual, física e psicológica ainda presentes no Brasil, além disso, outras questões de gênero relacionadas ao sexo feminino, como o puerpério, também têm certa influência nos dados relatados, já relacionado ao sexo masculino, afirmativas mencionam que há uma procura significativamente menor dos homens aos psiquiatras, tanto por estigmas sociais, como por uma resistência pessoal (DIAS et al., 2006).

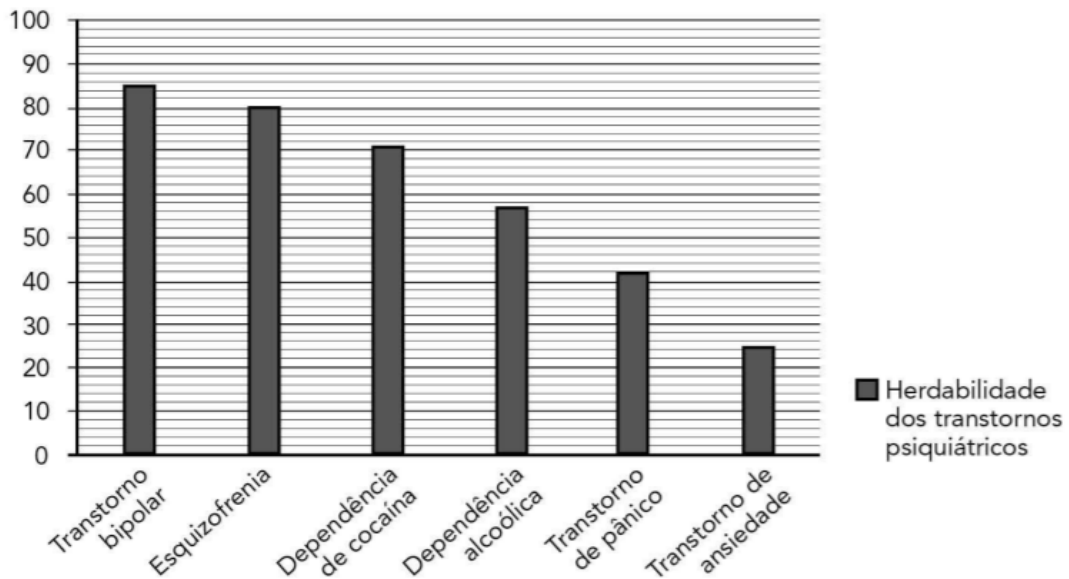
Estudos organizados pela Organização Mundial da Saúde com o objetivo de analisar o impacto dos transtornos psiquiátricos e suas respectivas prevalências pelo mundo mostraram que as taxas de prevalência do transtorno bipolar durante a vida foram cerca de 0,6% para o TB tipo I, 0,4% para o TB tipo II e 2,4% para todo o espectro bipolar, entretanto essa prevalência variou de forma significativa em regiões como Índia e Estados Unidos, fato que reforça a importância da análise de dados locais. No Brasil, a prevalência geral do transtorno foi de 2,1%, sendo 0,9% referente ao TB tipo I e os outros 0,2% referente ao TB tipo II (KAPCZINSKI et al., 2016).

Outros aspectos epidemiológicos relacionados ao transtorno bipolar associam a prevalência da doença com o desemprego e com pessoas que possuem alta criatividade, ponto muito citado na literatura. Já em relação aos subtipos do TB e suas respectivas idades de início, estima-se que, em média, o TB tipo I se inicia 6 anos antes do TB tipo II. Na realização desses estudos, uma grande dificuldade na determinação da idade do aparecimento dos sinais e sintomas, é o viés de memória, entretanto, no geral, considera-se que esse início ocorre na fase de transição da adolescência para a vida adulta (DIAS et al., 2006).

3.3 A genética do Transtorno Bipolar

Entre as doenças psiquiátricas conhecidas atualmente, o transtorno bipolar é a que apresenta uma maior porcentagem em questão de herdabilidade, chegando em 85-90% (figura 1). Desde os princípios da doença, quando ainda não existiam estudos genéticos que afirmassem tal fato, já haviam muitas hipóteses que apontavam para a genética quando se tratava da etiologia do TB, isso se dava pela frequência com que se observavam indivíduos da mesma família como vítimas desse transtorno psiquiátrico. Na figura 2, estão representados alguns contextos familiares relacionados ao seu risco de desenvolvimento do transtorno. Atualmente, sabe-se que existe uma alta relação entre a bipolaridade e fatores genéticos, apesar de ser ainda uma doença com uma gama de possibilidades entre seus genes candidatos e, consequentemente uma enorme variação fenotípica, já foram apresentados diversos genes que, quando possuem sua expressão gênica modificada, são fatores a se somar àqueles que podem desencadear a doença em um indivíduo. Entre esses inúmeros genes, até o presente momento, o CACNA1C, ANK3, ODZ4 e COMT foram os mais relevantes citados nas pesquisas e, devido a isso, foram os escolhidos para participar dessa revisão (KAPCZINSKI et al., 2016).

Em estudos passados a respeito do TB, combinações de três a quatro polimorfismos de nucleotídeos únicos, foram significativamente associados ao transtorno bipolar, esse polimorfismo frequentemente conhecido como SNP, representa uma variação em um único nucleotídeo na fita de DNA. Quando o SNP ocorre em uma área regulatória da fita ou em determinado gene, ele pode estar diretamente relacionado ao surgimento de alguma desordem, podendo ser considerado marcador biológico de diversas doenças, dentre elas, está o transtorno bipolar. Quando se descobre, por meio de técnicas moleculares, em qual gene ocorreu o SNP, é possível ligar diretamente o TB de um determinado paciente à sua respectiva causa, o que possivelmente explica também o subtipo em que é enquadrada a bipolaridade deste indivíduo (MELLERUP et al., 2017).

Figura 1: Herdabilidade dos transtornos psiquiátricos.

Fonte: Adaptada de BIENVENU et al., 2011.

Figura 2: Risco do desenvolvimento de bipolaridade em diferentes contextos familiares.

Contexto familiar	Risco	Observações
Genitores sem história pessoal e familiar de TB I	1%	Risco é idêntico ao encontrado na população em geral.
Um dos genitores com diagnóstico de TB tipo I	10%	Estudos recentes não comprovaram a hipótese de que o risco de transmissão seja maior quando o pai apresenta TB.
Irmão não gemelar com TB tipo I	10%	O risco é 10 vezes maior que o da população em geral.
Irmão gemelar dizigótico	10-15%	O risco é um pouco maior que o do irmão não gemelar, reforçando a hipótese de fatores congênitos não genéticos, como sofrimento fetal e infecção viral.
Irmão gemelar monozigótico	60-95%	O risco depende de determinadas variantes fenotípicas, como história de suicídio e dependência química.

Fonte: KAPCZINSKI et al., 2016.

Estudos realizados pela Genome-wide association study (GWAS) mostraram que, apesar dos SNPs serem marcadores de diversas doenças, não são, por si só, capazes de diagnosticar o transtorno, entretanto são extremamente úteis em identificar subtipos clínicos do mesmo, além de servirem de base para a análise de resultados de tratamentos em pacientes psiquiátricos (IKEDA et al., 2017).

Com o aperfeiçoamento dos estudos realizados pela GWAS, na última década, foi detectada uma outra variação genética relacionada ao transtorno bipolar, conhecida como CNV (variação no número de cópias) que diz respeito a microdeleções ou microduplicações cromossômicas de diferentes comprimentos. Essas variações podem ser decorrentes tanto de mutações já presentes em membros da família de determinado indivíduo, como de mosaicismo,

e de acordo com estudos referentes às CNVs, uma pequena microdeleção é capaz de comprometer a cópia de até 20 genes. Tais alterações ainda são vistas como incomuns, entretanto, sabe-se que o efeito delas é muito superior ao de SNPs nos aspectos de doenças psiquiátricas (KAPCIZINSKI et al., 2016).

Em relação a epigenética, estudos já mostraram que outros fatores relacionados a vida de cada indivíduo, especialmente eventos traumáticos que ocorrem antes dos 10 anos de idade, podem ocasionar uma hiperativação do hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA) que em decorrência disso, pode liberar citocinas e outras substâncias pró-inflamatórias que já foram anteriormente relacionadas a bloqueios na síntese do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que é uma proteína ligada a sobrevivência neural e a neurogênese, ou seja, bloqueios em sua síntese podem apresentar uma repercussão negativa na estrutura e funcionalidade cerebral (KAPCZINSKI et al., 2016).

Em um estudo que se baseou em dados da GWAS (Genome-wide association studies) para fazer uma análise da função dos genes e suas relações com o TB, foram definidos 2045 genes após o mapeamento de SNPs presentes no DNA de portadores do transtorno, alguns desses genes e suas respectivas localizações estão representadas no quadro 1. Esses genes foram separados em três classes de acordo com suas respectivas funções: componentes celulares, processos biológicos e funções moleculares. No âmbito dos componentes celulares, a maioria dos genes mostrou estar presente no sistema nervoso, já em relação às funções moleculares, houve um predomínio dos genes com funções de transferases e quinases, e no aspecto de processos biológicos, a conclusão vai de encontro aos componentes celulares, pois de acordo com os estudos, os genes dessa classe estão majoritariamente relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso (XIE et al., 2017).

Estudos mostram que alterações na plasticidade celular podem ser uma das diversas causas fisiopatológicas do TB, a neuroplasticidade diz respeito à capacidade das células de se adaptar a diferentes estímulos, esse processo permite que os neurônios se reestabeleçam e se comuniquem da forma correta em situações específicas (ex: lesões e estresse), uma das causas de alteração da neuroplasticidade é a alteração na sinalização intracelular pelo cálcio, íon muito relacionado ao transtorno. Esses prejuízos na plasticidade celular podem ser relacionados a diminuição de estruturas cerebrais em pacientes com TB, devido a um menor número de conexões neuronais e suas respectivas complexidades. O fato das células apresentarem menor capacidade a adaptação, é uma possível explicação para o aumento de fatores apoptóticos nas vítimas do transtorno (KAPCZINSKI et al., 2016).

Estudos mostram que os mais diversos estresses psicossociais ativam as vias de estresse oxidativo, que, por sua vez, alteram o equilíbrio existente no cérebro, nas proteínas, lipídeos, DNA e também nas mitocôndrias, que são as organelas responsáveis pelo metabolismo e pela adaptação ao estresse oxidativo, quando essa organela é prejudicada, há uma aceleração na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que, por sua vez, quando acumuladas, podem resultar na perda da neuroplasticidade (MICHELS et al., 2018).

Quadro 1: Genes associados pela GWAS ao transtorno bipolar.

GENE	LOCUS
PTGFR	1p31.1
LMAN2L	2q11.2
TRPC4AP	20q11.2
NCAN	19p13.11
ERBB2	17q12
DGKH	13q14.11
DHH	12q13.12
CANCA1C	12p13.33
TENM4	11q14.1
ANK3	10q21.2
ADD3	10q25.1
ELAVL2	9p21.3
MAD1L1	7p22.3
SYNE1	6q25.2
POU3F2	6q16.1
ADCY2	5p15.31
TRANK1	3p22.2

Fonte: VIETA et al., 2018.

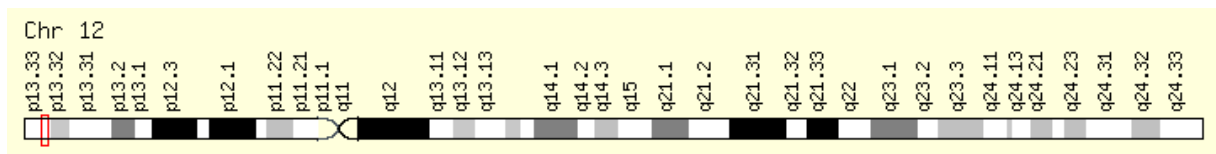
3.3.1 CACNA1C (*Calcium voltage-gated channel subunit alpha1c*)

Dos diversos genes atualmente relacionados ao TB, o CACNA1C é um dos mais frequentes nos estudos a respeito do transtorno, esse gene de localização 12p13.3 (figura 3) possui alguns polimorfismos já anteriormente relacionados ao TB, como o rs1006737, rs1024582, rs4765913 e rs10848632. O gene CACNA1C é responsável por codificar a

subunidade α_1c dos canais de cálcio do tipo L, pelos quais ocorrem o influxo do íon para as células, promovendo cascatas de sinalização. Esses canais têm grande influência no controle da excitabilidade neuronal, da plasticidade celular e também na expressão gênica que ocorre pela despolarização de membranas (MOON et al., 2018).

Os canais de cálcio do tipo L relacionado ao gene CACNA1C são mediadores essenciais da plasticidade neuronal. Estudos mostram que esses canais são alta e diretamente ligados a diversos processos neuronais que são indispensáveis para o desenvolvimento, o funcionamento e a conectividade cerebral, além disso, evidências mostram que os SNPs relacionados ao CACNA1C interagem significativamente com questões ambientais da vida dos indivíduos, podendo alterar o risco de diversas doenças psiquiátricas (DEDIC et al., 2017).

Figura 3: Localização do CACNA1C.



Fonte: Gene cards, 2018.

Nos estudos em que foram analisadas as relações do SNP rs1006737 (localizado no íntron 3) com as alterações na expressão gênica do CACNA1C, essas diversas alterações foram associadas ao cerebelo, mas não ao córtex parietal (que possibilita a recepção de sensações como calor e dor). Essa diferença de consequências geradas pelo SNP relacionado ao CACNA1C em diferentes áreas do cérebro é naturalmente esperada, visto que a expressão dos canais de cálcio tipo L varia nas diferentes regiões cerebrais (GERSHON et al., 2014).

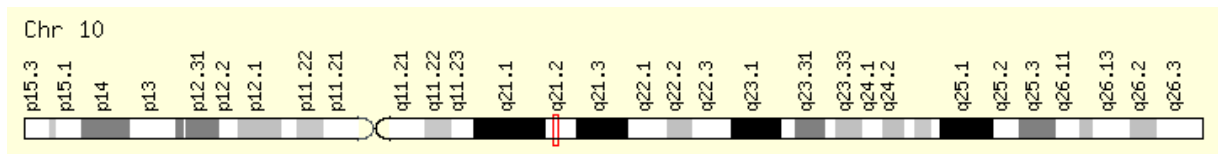
O alelo A do gene em questão, é o considerado de risco para alterações provenientes do SNP rs1006737, este alelo foi associado com uma elevada atividade do hipocampo durante processos emotivos, e também do córtex pré-frontal nos processos cognitivos. Além disso, esse mesmo alelo foi altamente associado com casos de ansiedade, depressão, e aumentos do volume da amígdala em situações de medo, enfatizando a importância desse gene e suas respectivas alterações nos estudos de doenças psiquiátricas (STARNAUSKA et al., 2016).

3.3.2 ANK3 (*Ankyrin 3*)

O gene ANK3 de região 10q21.2 (figura 4) possui alguns SNPs como rs1938526, rs9804190 e rs10994336 relacionados ao transtorno bipolar. Alterações nesse gene estão provavelmente relacionadas a anormalidades estruturais frequentemente observadas em

portadores de TB (LIPPARD et al., 2017). Estudos realizados por Leussis e colaboradores (2013), afirmam que o gene ANK3 codifica diversas isoformas da proteína Anquirina G, que tem como principal função a manutenção do segmento inicial dos axônios neuronais, dos nódulos de Ranvier e, além disso, é também responsável por ligar os canais de sódio e potássio ao citoesqueleto das células, sendo fundamental para a propagação dos sinais transmitidos por esses canais.

Figura 4: Localização do gene ANK3.



Fonte: Gene cards, 2018.

De acordo com Lippard e colaboradores (2017), os canais celulares não ligados à proteína Anquirina G, são facilmente removidos por endocitose, além disso, a perda dessa proteína pode ocasionar bloqueios nos canais de sódio presentes nos axônios. Medicamentos a base de Lítio mostraram eficiência ao reduzir a hiperatividade cerebral causada por expressões alteradas do gene ANK3. As alterações relacionadas ao gene em questão, podem ter efeitos mais acentuados em determinadas pessoas, e menos nocivos em outras, isso se dá pelos mais diversos aspectos multifatoriais que compõe a doença, inclusive pela combinação genética presente em cada indivíduo (LEUSSIS et al., 2013).

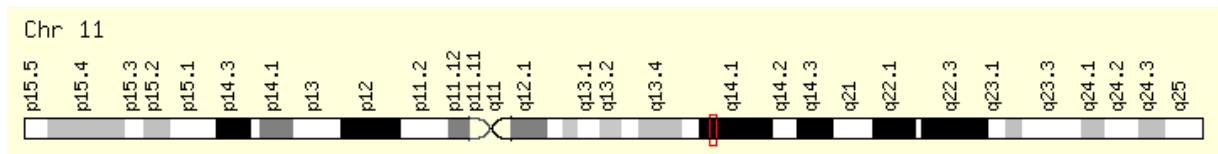
Em estudos realizados a respeito do ANK3, foi identificado um SNP, o rs41283526, em um éxon com splicing alternativo do referido gene. Esse polimorfismo tem duas questões principais: a proteção mais fortemente associada ao TB tipo I e Esquizofrenia do que ao TB tipo II, evidenciando a ligação do respectivo polimorfismo com sintomas psicóticos mais relacionados a elevações de humor, sendo essa uma diferença clínica fundamental no aspecto do diagnóstico diferencial entre TB tipo I e II, e o fato dessa proteção advinda do SNP ocorrer através do impedimento do splicing correto do éxon em que se está localizado, reduzindo significativamente os níveis de expressão gênica comumente observados em indivíduos que são heterogêneos para este locus (HUGHES, 2016).

3.3.3 ODZ4 (*Teneurin Transmembrane Protein*)

O gene ODZ4 localizado no cromossomo 11q14 como mostrado na figura 5 a seguir, possui um relevante SNP localizado numa região intrônica, o rs12576775. Esse gene é

responsável pela codificação da teneurina 4, que é uma proteína transmembrânica relacionada a transdução de sinal e localização neuronal. Indivíduos com alterações na expressão gênica do ODZ4, mostraram, de acordo com alguns estudos, um aumento da resposta dependente dos níveis de oxigênio na amígdala em situações de recompensa e estímulos emocionais, esses achados tornaram esse gene um forte candidato nos estudos acerca da genética relacionada ao transtorno (HEINRICH et al., 2013).

Figura 5: Localização do gene ODZ4.



Fonte: Gene cards, 2018.

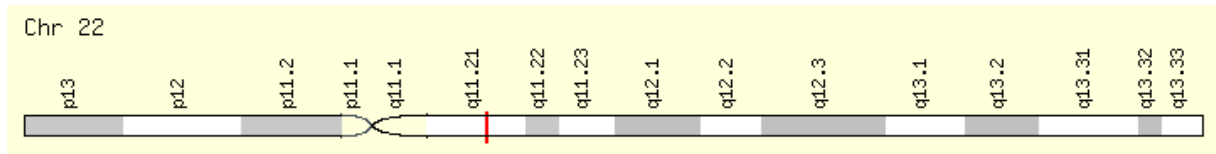
3.3.4 COMT (*Catechol-O-methyltransferase*)

Outro gene citado nos estudos acerca da genética relacionada ao transtorno bipolar é o Catecol O-metiltransferase, a enzima produzida por este gene, a COMT, é responsável pela degradação da dopamina extracelular. Polimorfismos do gene localizado na região 22q11, como mostrado na figura 6, foram associados a pacientes com TB tipo 1, demonstrando a relação do neurotransmissor dopaminérgico com a mania (ANDREAZZA; YOUNG, 2013).

Diversos estudos mostram o impacto que o estresse tem sobre os níveis de dopamina no corpo humano, as alterações relacionadas a esse neurotransmissor refletem diretamente no córtex pré-frontal, que é envolvido tanto em funções cognitivas como nas variações de humor, ou seja, a instabilidade dos níveis dopaminérgicos tende a gerar uma maior propensão ao desenvolvimento da bipolaridade (HOSANG et al., 2017).

O polimorfismo Val158Met (rs4680) relacionado ao gene COMT, em seu estado funcional normal, proporciona a degradação de dopamina na fenda sináptica. Estudos mostram que o alelo Val se relaciona com níveis reduzidos de dopamina no córtex pré-frontal, enquanto que o alelo Met está associado com níveis elevados desse mesmo neurotransmissor nessa mesma região, sugerindo que estados hipo e hiperdopaminérgicos contribuem significativamente para depressão e mania, respectivamente (MISKOWIAK et al., 2017).

Figura 6: Localização do gene COMT.



Fonte: Gene cards, 2018.

3.4 O tratamento do Transtorno Bipolar

Atualmente, a primeira escolha de tratamento para indivíduos diagnosticados com transtorno bipolar, costuma ser medicamentosa, entretanto, diversos pacientes que seguem esse caminho, relatam ainda viver com sintomas residuais da doença, diante disso, estudos mostram que a terapia medicamentosa, apesar de apresentar bons resultados no tratamento da bipolaridade, para ser de fato considerada eficiente, deve ser combinada com tratamentos psicológicos. Ao se tratar de pessoas bipolares, é importante levar em consideração a diversidade de tratamentos existentes indicados para o transtorno, pois enquanto uma terapia pode ser mais eficiente no tratamento dos sintomas depressivos, uma outra pode ser mais apropriada para os sintomas presentes em episódios maníacos, portanto, ao indicar o tratamento que deve ser feito, deve-se analisar cautelosamente o caso de cada indivíduo, visto que é uma doença que tem suas particularidades em cada uma de suas vítimas (DIROCCO; LIU; BURRETS, 2020).

A descoberta de fatores genéticos relacionados ao TB é apenas o primeiro passo no caminho de conhecimento pleno sobre a doença, na verdade, essas descobertas, geram mais perguntas do que respostas. A sinalização de cálcio relacionada ao transtorno, por exemplo, destaca uma oportunidade complexa da passagem do foco de tratamentos psiquiátricos para descobertas das relações fisiopatológicas e seus respectivos avanços terapêuticos (HARRISON; GEDDES; TUNBRIDGE, 2017).

Há décadas o lítio é reconhecido como um bom estabilizador de humor para pacientes bipolares, seu efeito se dá pela estabilização causada nos dendritos dos axônios, pequenas projeções que proporcionam as sinapses e conexões neurais. Estudos mostram que ao modular a descarga neuronal excessiva, o lítio proporciona uma estabilidade aos impulsos elétricos cerebrais, essas afirmativas vão de encontro aos fatos já conhecidos de que, além da sinalização cerebral, as anormalidades estruturais dos neurônios também estão diretamente relacionadas a desordens psiquiátricas (WADMAN, 2016).

Apesar do Lítio ser o único medicamento considerado anti-suicida com uma eficácia de mais de 50%, seus benefícios são restritos por efeitos adversos como o risco de má formação

congênitas em bebês de mulheres grávidas em tratamento com o metal, uma maior propensão ao hipotireoidismo, declínio da função renal, além de um aumento nas concentrações de cálcio, que deve ser constantemente monitorado durante o tratamento com o lítio. As limitações relacionadas ao uso do medicamento a base de lítio, reforçam a necessidade de novas alternativas de tratamento a longo prazo para indivíduos diagnosticados com o transtorno bipolar (GEDDES; MIKLOWITZ, 2013).

O tratamento farmacológico de pessoas com TB, deve ser alinhado com a polaridade predominante desse mesmo paciente, que diz respeito ao polo da doença (no caso do TB, a mania ou hipomania) que é mais frequente no caso do indivíduo em questão. Essa polaridade é definida quando um indivíduo tem pelo menos duas vezes mais episódios de um determinado polo do que do outro, portanto, não é observada em todos os pacientes, mesmo assim, tem um grande valor para o prognóstico e as medidas terapêuticas a serem tomadas para cada um (VIETA et al., 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transtorno bipolar é uma desordem poligênica e multifatorial guiada por diversas variações na expressão gênica de diferentes genes além dos mais variados fatores ambientais. É uma doença de grande importância visto que engloba cerca de 1% da população mundial e é uma das principais causas de suicídio no mundo, além de ser altamente relacionada com o decaimento da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pelo transtorno.

A sintomatologia da doença envolve, além das alterações de humor, a propensão a diversas outras comorbidades que são mais prevalentes entre indivíduos bipolares. Os sintomas provenientes do transtorno, tornam seus portadores e suas respectivas rotinas extremamente reféns da presença e intensidade dos mesmos no dia-a-dia, a junção disso com a dificuldade de um diagnóstico e tratamento precisos, resume a importância dos avanços científicos que permitem um melhor conhecimento sobre a doença e seus mais variados aspectos.

Os fatores genéticos associados a esta psicose, apesar de não fornecerem muitas e detalhadas informações, foram responsáveis pela melhor subdivisão e caracterização do transtorno. Sem dúvidas, ainda existem muitas perguntas e incertezas no que diz respeito à relação de cada gene com a etiologia do TB, entretanto, alguns genes como o CACNA1C, ANK3, COMT e ODZ4 citados no texto, já possuem uma boa fundamentação teórica baseada em estudos científicos feitos através de inúmeras metodologias, que permite a associação desses genes com os diferentes mecanismos fisiopatológicos presentes na doença.

O tratamento relacionado à bipolaridade é feito majoritariamente por medicamentos, entretanto é altamente recomendado que seja feito o acompanhamento psicológico, levando em conta que isso possa, de alguma forma, amenizar os efeitos dos fatores ambientais em indivíduos com certa propensão ao desenvolvimento da doença.

O diagnóstico do transtorno é basicamente realizado por descrições feitas pelos pacientes que, muitas vezes, não estão nem saudáveis o suficiente para explicar de forma concisa os detalhes e pontos relevantes presentes em sua respectiva sintomatologia, diante disso, fica enfatizada a importância de avanços relacionados ao conhecimento genético da doença, pois com o crescimento que as técnicas moleculares vêm sofrendo, uma definição mais precisa dos genes relacionados ao transtorno e seus respectivos mecanismos de ação, permitiriam um diagnóstico mais exato e conseqüentemente um tratamento mais adequado para cada indivíduo bipolar, visto que a doença possui diferentes etiologias e reações em cada um, sendo muito individual em cada vítima do transtorno.

Esses avanços, além de beneficiarem a vertente diagnóstica, evitariam prejuízos no contexto dos efeitos adversos causados pelos medicamentos que, muitas vezes, além de não serem específicos para a etiologia genética de determinado paciente e conseqüentemente não solucionar a sintomatologia, são capazes de afetar ainda mais a saúde física e mental dos mesmos.

Diante do trabalho apresentado, conclui-se que o transtorno bipolar, além de ser proveniente de diferentes fatores, deve possuir um diagnóstico diferencial preciso entre seus subtipos e todas as doenças englobadas no espectro bipolar, além de outras que apresentam sintomas extremamente semelhantes, para que assim se possa ter um resultado efetivo no tratamento e, ainda, destaca-se a relevância e necessidade de estudos acerca dos fatores genéticos presentes no transtorno, para que haja uma evolução no conhecimento sobre a doença e conseqüente conduta mais efetiva da sociedade diante da bipolaridade.

REFERÊNCIAS

ALCANTARA, I., et al. Avanços no diagnóstico do transtorno do humor bipolar. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 25, p. 22-32, abr. 2003. Doi: 10.1590/S0101-81082003000400004.

ALVAREZ, A. C. D. O transtorno bipolar afetivo na adolescência: aspectos psicodinâmicos. **ADOLESCÊNCIA E SAÚDE**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 50-53, abr. 2010. Disponível em: http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=189#. Acesso em: 18 set. 2020.

ANDREAZZA, A. C.; YOUNG, L. T. The neurobiology of bipolar disorder: Identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Cambridge, v. 17, n. 7, p. 1039–1052, mar. 2013. Doi:10.1017/s1461145713000096.

BIENVENU, O. J.; DAVYDOW, D. S.; KENDLER, K. S. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. **Psychol Med**, Thousand Oaks, v. 41, n. 1, p. 33-40, mai. 2011. Doi:10.1017/s003329171000084x.

BOSAIPO, N. B.; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **MEDICINA (RIBEIRÃO PRETO)**, Ribeirão Preto, v. 50, n. 1, p. 72-84, fev. 2017. Doi: 10.11606/issn.2176-7262.v50isupl1.p72-84.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método de revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-136, jun. 2011. Doi: 10.21171/ges.v5i11.1220.

CARNEIRO, F. G. Transtorno bipolar: fatores genéticos e ambientais. **ENFERMAGEM BRASIL**, Criciúma, v. 15, n.1, p. 39-43, mar. 2016. Doi: 10.33233/eb.v15i1.97.

DEDIC, N., et al. Cross disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. **Molecular Psychiatry**, Hampshire, v. 23, n. 3, p. 533-543, jul. 2017. Doi:10.1038/mp.2017.133.

DIAS, R. D. S., et al. Transtorno Bipolar do Humor e Gênero. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 80-91, mar. 2006. Doi: 10.1590/S0101-60832006000200008.

DIROCCO, A.; LIU, L.; BURRETS, M. Enhancing Dialectical Behavior Therapy for the Treatment of Bipolar Disorder. **Psychiatric Quarterly**, v. 91, n. 3, p. 629-654, set. 2020. Doi: 10.1007/s11126-020-09709-6.

GEDDES, J. R.; MIKLOWITZ, D. J. Treatment of bipolar disorder. **The lancet**, Londres, v. 381, n. 9878, p. 1672-1682, mai. 2013. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60857-0.

GENE CARDS. Human Gene Database. Disponível em: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ANK3>>. Acesso em: 18 set 2020.

GERSHON, E. S., et al. A rare mutation of CACNA1C in a patient with bipolar disorder, and decreased gene expression associated with a bipolar-associated common SNP of CACNA1C in brain. **Molecular Psychiatry**, Chicago, v. 19, p. 890-894, ago. 2014. Doi: 10.1038/mp.2013.107.

HARRISON, P. J.; GEDDES, J. R.; TUNBRIDGE, E. M. The emerging neurobiology of bipolar disorder. **Cell Press**, Oxford, v. 41, n.1, p. 18-30, nov. 2017. Doi: 10.1176/appi.focus.17309.

HEINRICH, A., et al. The risk variant in ODZ4 for bipolar disorder impacts on amygdala activation during reward processing. **International journal of psychiatry and neurosciences**, v. 15, p. 440-445, jan. 2013. Doi: 10.1111/bdi.12068.

HOSANG, G. M., et al. Stressfull life events and Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) gene in Bipolar Disorder. **Depression and anxiety**, Washington, v. 34, n. 5, p. 419-426, mai. 2017. Doi: 10.1002/da.22606.

HUGHES, T., et al. A loss-of-function variant in a minor isoform of ANK3 protects against bipolar disorder and schizophrenia. **Biological Psychiatry**, Nova York, v. 80, n.4, p. 323-330, ago. 2016. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.09.021.

IKEDA, M., et al. Genome-wide association studies of bipolar disorder: a systematic review of recente findings and their clinical implications. **Psychiatry and and clinical neurosciences**, Toyoake, v. 72, n. 2, p. 52-63, jan. 2017. Doi: 10.1111/pcn.12611.

KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J. (Org.). **Transtorno bipolar: teoria e clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MELLERUP, E. Combinations of genetic variants associated with bipolar disorder. **Plos one**, San Francisco, v.12, p 1-8, dez. 2017. Doi: 10.1371/journal.pone.0189739.

MENEZES, J. C. **ESTUDO DAS BASES GENÉTICAS DO TRANSTORNO BIPOLAR**. 2018. Dissertação (mestrado) do Programa de pós-graduação em biologia celular e molecular, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/27432/2/juliana_menezes_ioc_mest_2018.pdf
Acesso em: 20 set. 2020.

MICHELS, S., et al. Downregulation of psychiatric susceptibility gene Cacna1c promotes mitochondrial resilience to oxidative stress in neuronal cells. **Official journal of the cell death differentiation association**. Marburg, v. 4, n. 54, p. 1-12, mai. 2018. Doi: 10.1038/s41420-018-0061-6.

MISKOWIAK, K., et al. The catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype modulates working memory-related dorsolateral prefrontal response and performance in bipolar disorder. **Bipolar disorders: an International journal of psychiatry and neurosciences**, Copenhagen, v. 19, n. 3, p. 214-224, mai. 2017. Doi: 10.1111/bdi.12497.

MOON, A. L., et al. CACNA1C: association with psychiatric disorder, behavior and neurogenesis. **The journal os psychosis and related disorders**. Maryland, v. 44, n. 5, p. 958-965, sep. 2018. Doi: 10.1093/schbul/sby096.

RIBEIRO, A. C. **Aspectos genéticos do transtorno bipolar e do transtorno compulsivo obsessivo**. 2014. Monografia (especialização) no Curso de especialização em genética para professores do ensino médio. Paranaíba, 2014. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/46565/R%20-%20E%20-%20ALESSANDRA%20CLAUDIA%20RIBEIRO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 out. 2020

SIMON, M. The undiscovered illness. **Scientific american**, Londres, v. 320, n.3, p. 36-41, mar. 2019. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/magazine/sa/2019/03-01/>. Acesso em: 3 nov. 2020.

STARNAUSKA, A., et al. CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, Aarhus, v.6, n. 831, p. 1-7, jun. 2016. Doi:10.1038/tp.2016.99.

VIETA, E., et al. Bipolar disorders. **Nature reviews disease primers**, Barcelona, v. 4, n. 18008, p. 1-16, mar. 2018. Doi: 10.1038/nrdp.2018.8.

WADMAN, M. New clues to how lithium soothes the bipolar brain may shed light on other mental illnesses. **Science**, Nova York, v. 354, n. 6308, out. 2016. Doi: 10.1126/science.aal0273

XIE, Z., et al. A Genome-Wide Association Study and Complex Network Identify Four Core Hub Genes in Bipolar Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 18, n. 12, dez, 2017. Doi: 10.3390/ijms18122763.

YATHAM, L. N., et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, v. 20. n. 2, p. 97-170, mar. 2018. Doi: 10.1111/bdi.12609.